

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和4年6月29日(2022.6.29)

【国際公開番号】WO2020/210247

【公表番号】特表2022-526841(P2022-526841A)

【公表日】令和4年5月26日(2022.5.26)

【年通号数】公開公報(特許)2022-093

【出願番号】特願2021-559971(P2021-559971)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 0 7 K 14/725(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

20

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/62 Z Z N A

C 1 2 N 15/13

30

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 14/725

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/08

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/02

40

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 T

C 1 2 N 5/0783

C 0 7 K 16/46

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月1日(2022.6.1)

【手続補正1】

50

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

キメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸配列を含む単離されたポリヌクレオチドであって、前記CARが、

(a)葉酸受容体1(FOLR1)に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合性ドメインを含む細胞外ドメイン、

(b)ヒンジ領域、

(c)膜貫通領域、及び

(d)細胞内シグナル伝達ドメイン

を含む、前記単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 2】

前記抗原結合性ドメインが、

(1)それぞれ配列番号29、30、31、53、54及び55、若しくはそれぞれ配列番号77、78、79、101、102及び103；

(2)それぞれ配列番号17、18、19、41、42及び43、若しくはそれぞれ配列番号65、66、67、89、90及び91；

(3)それぞれ配列番号20、21、22、44、45及び46、若しくはそれぞれ配列番号68、69、70、92、93及び94；

(4)それぞれ配列番号23、24、25、47、48及び49、若しくはそれぞれ配列番号71、72、73、95、96及び97；

(5)それぞれ配列番号26、27、28、50、51及び52、若しくはそれぞれ配列番号74、75、76、98、99及び100；

(6)それぞれ配列番号32、33、34、56、57及び58、若しくはそれぞれ配列番号80、81、82、104、105及び106；

(7)それぞれ配列番号35、36、37、59、60及び61、若しくはそれぞれ配列番号83、84、85、107、108及び109；又は

(8)それぞれ配列番号38、39、40、62、63及び64、若しくはそれぞれ配列番号86、87、88、110、111及び112

のポリペプチド配列を有する重鎖相補性決定領域1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、LCDR2及びLCDR3を含み、

前記抗原結合性ドメインが、FOLR1、好ましくはヒトFOLR1に特異的に結合する、請求項1記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 3】

前記抗原結合性ドメインが、配列番号120、9、1、3、5、7、11、13、15、113、114、115、116、119、124、125、128、129、130、136、137、138、142、143、144、148、149、150、154、155、156、若しくは171～184に少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を有する重鎖可変領域、又は配列番号122、10、2、4、6、8、12、14、16、117、118、121、123、126、127、131、132、133、134、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、若しくは185～198に少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域を含む、請求項1又は2記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 4】

前記抗原結合性ドメインが、

(1)配列番号120のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号122のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

10

20

30

40

50





- (52) 配列番号 144 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 145 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (53) 配列番号 144 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 146 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (54) 配列番号 144 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 147 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (55) 配列番号 148 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 151 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (56) 配列番号 150 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 153 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (57) 配列番号 171 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 185 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (58) 配列番号 171 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 186 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (59) 配列番号 171 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 187 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (60) 配列番号 173 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 185 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (61) 配列番号 173 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 186 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (62) 配列番号 173 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 187 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (63) 配列番号 182 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 190 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (64) 配列番号 183 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 195 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (65) 配列番号 183 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 196 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (66) 配列番号 183 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 197 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (67) 配列番号 183 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 198 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (68) 配列番号 184 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 195 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (69) 配列番号 184 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 196 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (70) 配列番号 184 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 197 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；又は
- (71) 配列番号 184 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 198 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域
- を含む、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の単離されたポリヌクレオチド。

10

20

30

40

【請求項 5】

前記抗原結合性ドメインが、FOLR1、好ましくはヒトFOLR1に特異的に結合する単鎖可変断片(scFv)であり、場合により、該単鎖可変断片(scFv)がヒト化されたものである、請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 6】

前記単鎖可変断片(scFv)が、配列番号 159～170 のいずれか 1 つに少なくとも 95% 同一であるポリペプチド配列を含む、請求項 5 記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 7】

前記キメラ抗原受容体(CAR)が 1 つ以上の抗原結合性ドメインを含むか、及び/又は前記

50

細胞内シグナル伝達ドメインが1つ以上の共刺激ドメイン及び1つ以上の活性化ドメインを含む、請求項1～6のいずれか1項記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか1項記載の単離されたポリヌクレオチドによってコードされる、キメラ抗原受容体(CAR)。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1項記載の単離されたポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項10】

請求項9記載のベクターを含む宿主細胞であって、場合により、T細胞又はNK細胞、好ましくはヒトT細胞又はヒトNK細胞である、前記宿主細胞。

10

【請求項11】

キメラ抗原受容体(CAR)を発現する宿主細胞を作製する方法であって、請求項9記載のベクターでT細胞又はNK細胞を形質導入することを含む、前記方法。

【請求項12】

キメラ抗原受容体(CAR)-T細胞又はキメラ抗原受容体(CAR)-NK細胞を産生する方法であって、請求項1～7のいずれか1項記載のキメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸を含む単離されたポリヌクレオチドを含むT細胞又はNK細胞を、CAR-T細胞又はCAR-NK細胞を産生する条件下で培養すること、及び該CAR-T細胞又はCAR-NK細胞を回収することを含む、前記方法。

【請求項13】

キメラ抗原受容体(CAR)を含む細胞を生成する方法であって、請求項1～7のいずれか1項記載のキメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸を含む単離されたポリヌクレオチドと細胞を接触させることを含み、前記単離されたポリヌクレオチドは、in vitro転写RNA又は合成RNAである、前記方法。

20

【請求項14】

請求項10記載の宿主細胞を含む、癌を処置するための医薬組成物であって、場合により、前記癌が、肺癌、胃癌、結腸癌、肝細胞癌、腎細胞癌、膀胱尿路上皮癌、転移性黒色腫、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、頭頸部癌、膵癌、神経膠腫、神経膠芽腫、及び他の固形腫瘍、並びに非ホジキンリンパ腫(NHL)、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、多発性骨髄腫(MM)、急性骨髄性白血病(AML)及び他の液性腫瘍から選択される、前記医薬組成物。

30

【請求項15】

前記医薬組成物が、CARを発現する細胞の有効性を増加させる薬剤、CARを発現する細胞の投与と関連する1つ以上の副作用を改善する薬剤、又はFOLR1に関連した疾患を処置する薬剤と併用されるものである、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】

CARを発現する細胞の有効性を増加させる薬剤、CARを発現する細胞の投与と関連する1つ以上の副作用を改善する薬剤、又はFOLR1に関連した疾患を処置する薬剤を含む、請求項10記載の宿主細胞と併用するための、癌を処置するための医薬組成物であって、場合により、前記癌が、肺癌、胃癌、結腸癌、肝細胞癌、腎細胞癌、膀胱尿路上皮癌、転移性黒色腫、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、頭頸部癌、膵癌、神経膠腫、神経膠芽腫、及び他の固形腫瘍、並びに非ホジキンリンパ腫(NHL)、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、多発性骨髄腫(MM)、急性骨髄性白血病(AML)及び他の液性腫瘍から選択される、前記医薬組成物。

40

【請求項17】

請求項10記載の宿主細胞と、CARを発現する細胞の有効性を増加させる薬剤、CARを発現する細胞の投与と関連する1つ以上の副作用を改善する薬剤、又はFOLR1に関連した疾患を処置する薬剤とを含む、癌を処置するための医薬組成物であって、

50

場合により、前記癌が、肺癌、胃癌、結腸癌、肝細胞癌、腎細胞癌、膀胱尿路上皮癌、転移性黒色腫、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、頭頸部癌、膵癌、神経膠腫、神経膠芽腫、及び他の固形腫瘍、並びに非ホジキンリンパ腫(NHL)、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、多発性骨髄腫(MM)、急性骨髄性白血病(AML)及び他の液性腫瘍から選択される、

前記医薬組成物。

【請求項18】

配列番号120、113、114、115、116、119、124、125、128、129、130、136、137、138、142、143、144、148、149、150、154、155、156若しくは171～184のいずれか1つに少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を有する重鎖可変領域、又は配列番号122、117、118、121、123、126、127、131、132、133、134、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158若しくは185～198に少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト化抗FOLR1モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片。

10

【請求項19】

(1) 配列番号120のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号122のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(2) 配列番号113のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

20

(3) 配列番号113のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(4) 配列番号114のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(5) 配列番号114のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(6) 配列番号115のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(7) 配列番号115のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

30

(8) 配列番号116のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(9) 配列番号116のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(10) 配列番号119のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号121のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(11) 配列番号119のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号122のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(12) 配列番号119のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号123のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

40

(13) 配列番号120のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号121のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(14) 配列番号120のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号123のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(15) 配列番号124のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号126のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(16) 配列番号124のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号127のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

(17) 配列番号128のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号131のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；

50



- (43) 配列番号 1 4 3 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 4 7 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (44) 配列番号 1 4 4 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 4 5 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (45) 配列番号 1 4 4 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 4 6 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (46) 配列番号 1 4 4 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 4 7 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (47) 配列番号 1 4 8 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 5 1 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (48) 配列番号 1 5 0 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 5 3 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (49) 配列番号 1 7 1 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 8 5 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (50) 配列番号 1 7 1 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 8 6 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (51) 配列番号 1 7 1 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 8 7 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (52) 配列番号 1 7 3 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 8 5 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (53) 配列番号 1 7 3 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 8 6 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (54) 配列番号 1 7 3 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 8 7 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (55) 配列番号 1 8 2 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 9 0 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (56) 配列番号 1 8 3 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 9 5 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (57) 配列番号 1 8 3 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 9 6 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (58) 配列番号 1 8 3 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 9 7 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (59) 配列番号 1 8 3 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 9 8 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (60) 配列番号 1 8 4 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 9 5 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (61) 配列番号 1 8 4 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 9 6 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；
- (62) 配列番号 1 8 4 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 9 7 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域；又は
- (63) 配列番号 1 8 4 のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号 1 9 8 のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域
- を含む、請求項 1 8 記載のヒト化抗 FOLR1 モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片。

10

20

30

40

【請求項 2 0】

FOLR1 に結合すること、エフェクター媒介の腫瘍細胞溶解を誘導すること、コンジュゲート薬物の補充を媒介すること、及び/又は殺癌作用を有する別のモノクローナル抗体又は抗原結合性断片と二重特異性抗体を形成することが可能である、請求項 1 8 又は 1 9 記載のヒト化抗 FOLR1 モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片。

【請求項 2 1】

50

請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項記載の抗 FOLR1 モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片をコードする単離された核酸。

【請求項 22】

請求項 21 記載の単離された核酸を含むベクター。

【請求項 23】

請求項 22 記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 24】

請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項記載の抗 FOLR1 モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 25】

癌細胞表面の FOLR1 を標的にするか、又は癌を処置するためのものである、請求項 24 記載の医薬組成物であって、

場合により、前記癌が、肺癌、胃癌、結腸癌、肝細胞癌、腎細胞癌、膀胱尿路上皮癌、転移性黒色腫、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、頭頸部癌、膵癌、神経膠腫、神経膠芽腫、及び他の固形腫瘍、並びに非ホジキンリンパ腫(NHL)、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、多発性骨髄腫(MM)、急性骨髄性白血病(AML)及び他の液性腫瘍から選択される、

前記医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項記載の抗 FOLR1 モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片を産生する方法であって、前記モノクローナル抗体又は抗原結合性断片をコードする核酸を含む細胞を、該モノクローナル抗体又は抗原結合性断片を産生する条件下で培養すること、及び前記細胞又は培養物から前記抗体若しくは抗原結合性断片を回収することを含む、前記方法。

【請求項 27】

請求項 24 又は 25 記載の医薬組成物を産生する方法であって、前記モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片を薬学的に許容される担体と組み合わせて前記医薬組成物を得ることを含む、前記方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0207

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0207】

当業者には、上記の実施形態に対して、その広義の発明概念から逸脱することなく変更がなされ得ることは理解されよう。したがって、本発明は、開示した特定の実施形態に限定されず、本明細書によって定義されている本発明の趣旨及び範囲内の改変を網羅するものとする理解される。

以下、本発明の実施形態を示す。

[ 1 ] キメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸配列を含む単離されたポリヌクレオチドであって、CARが、

(a)葉酸受容体1(FOLR1)に特異的に結合する少なくとも1つの抗原結合性ドメインを含む細胞外ドメイン、

(b)ヒンジ領域、

(c)膜貫通領域、及び

(d)細胞内シグナル伝達ドメイン

を含む、単離されたポリヌクレオチド。

[ 2 ] 抗原結合性ドメインが、

(1)それぞれ配列番号17、18、19、41、42及び43、

(2)それぞれ配列番号20、21、22、44、45及び46、

10

20

30

40

50

- (3)それぞれ配列番号23、24、25、47、48及び49、  
 (4)それぞれ配列番号26、27、28、50、51及び52、  
 (5)それぞれ配列番号29、30、31、53、54及び55、  
 (6)それぞれ配列番号32、33、34、56、57及び58、  
 (7)それぞれ配列番号35、36、37、59、60及び61、又は  
 (8)それぞれ配列番号38、39、40、62、63及び64

のポリペプチド配列を有する重鎖相補性決定領域1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、LCDR2及びLCDR3を含み、抗原結合性ドメインがFOLR1、好ましくはヒトFOLR1に特異的に結合する、[1]に記載の単離されたポリヌクレオチド。

[3]抗原結合性ドメインが、

- (1)それぞれ配列番号65、66、67、89、90及び91、  
 (2)それぞれ配列番号68、69、70、92、93及び94、  
 (3)それぞれ配列番号71、72、73、95、96及び97、  
 (4)それぞれ配列番号74、75、76、98、99及び100、  
 (5)それぞれ配列番号77、78、79、101、102及び103、  
 (6)それぞれ配列番号80、81、82、104、105及び106、  
 (7)それぞれ配列番号83、84、85、107、108及び109、又は  
 (8)それぞれ配列番号86、87、88、110、111及び112

のポリペプチド配列を有する重鎖相補性決定領域1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、軽鎖相補性決定領域1(LCDR1)、LCDR2及びLCDR3を含み、抗原結合性ドメインがFOLR1、好ましくはヒトFOLR1に特異的に結合する、[1]に記載の単離されたポリヌクレオチド。

[4]抗原結合性ドメインが、配列番号1、3、5、7、9、11、13若しくは15に少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を有する重鎖可変領域、又は配列番号2、4、6、8、10、12、14若しくは16に少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域を含む、[1]～[3]のいずれかーに記載の単離されたポリヌクレオチド。

[5]抗原結合性ドメインが、

- (1)配列番号1のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号2のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、  
 (2)配列番号3のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号4のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、  
 (3)配列番号5のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号6のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、  
 (4)配列番号7のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号8のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、  
 (5)配列番号9のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号10のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、  
 (6)配列番号11のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号12のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、  
 (7)配列番号13のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号14のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、又は  
 (8)配列番号15のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号16のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域

を含む、[1]～[4]のいずれかーに記載の単離されたポリヌクレオチド。

[6]抗原結合性ドメインがヒト化され、且つ、配列番号113、114、115、116、119、120、124、125、128、129、130、136、137、138、142、143、144、148、149、150、154、155、156若しくは171～184に少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を有する重鎖可変領域、又は配列番号117、118、121、122、123、126、127、131、132、133、134、139、140、141、145、146、147、15

10

20

30

40

50

1、152、153、157、158若しくは185～198に少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域を含む、[1]～[4]のいずれかーに記載の単離されたポリヌクレオチド。

[7]抗原結合性ドメインがヒト化され、且つ、

(1)配列番号113のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(2)配列番号113のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(3)配列番号114のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(4)配列番号114のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(5)配列番号115のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(6)配列番号115のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(7)配列番号116のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(8)配列番号116のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(9)配列番号119のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号121のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(10)配列番号119のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号122のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(11)配列番号119のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号123のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(12)配列番号120のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号121のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(13)配列番号120のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号122のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(14)配列番号120のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号123のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(15)配列番号124のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号126のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(16)配列番号124のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号127のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(17)配列番号128のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号131のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(18)配列番号128のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号132のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(19)配列番号128のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号133のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(20)配列番号128のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号134のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(21)配列番号129のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号131のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(22)配列番号129のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号132のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(23)配列番号129のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号133のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

10

20

30

40

50



- (49) 配列番号171のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号185のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (50) 配列番号171のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号186のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (51) 配列番号171のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号187のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (52) 配列番号173のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号185のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (53) 配列番号173のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号186のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (54) 配列番号173のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号187のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (55) 配列番号182のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号190のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (56) 配列番号183のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号195のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (57) 配列番号183のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号196のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (58) 配列番号183のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号197のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (59) 配列番号183のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号198のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (60) 配列番号184のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号195のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (61) 配列番号184のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号196のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、
- (62) 配列番号184のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号197のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、又は
- (63) 配列番号184のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号198のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域
- を含む、[ 6 ]に記載の単離されたポリヌクレオチド。
- [ 8 ]抗原結合性ドメインがFOLR1、好ましくはヒトFOLR1に特異的に結合する単鎖可変断片(scFv)である、[ 1 ] ~ [ 7 ]のいずれかーに記載の単離されたポリヌクレオチド。
- [ 9 ]単鎖可変断片(scFv)がヒト化される、[ 8 ]に記載の単離されたポリヌクレオチド。
- [ 10 ]単鎖可変断片(scFv)が配列番号159 ~ 170のいずれか1つに少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を含む、[ 8 ]又は[ 9 ]に記載の単離されたポリヌクレオチド。
- [ 11 ]キメラ抗原受容体(CAR)が1つ以上の抗原結合性ドメインを含む、[ 1 ] ~ [ 10 ]のいずれかーに記載の単離されたポリヌクレオチド。
- [ 12 ]細胞内シグナル伝達ドメインが1つ以上の共刺激ドメイン及び1つ以上の活性化ドメインを含む、[ 1 ] ~ [ 11 ]のいずれかーに記載の単離されたポリヌクレオチド。
- [ 13 ] [ 1 ] ~ [ 12 ]のいずれかーに記載の単離されたポリヌクレオチドによってコードされる、キメラ抗原受容体(CAR)。
- [ 14 ] [ 1 ] ~ [ 12 ]のいずれかーに記載の単離されたポリヌクレオチドを含むベクター。
- [ 15 ] [ 14 ]に記載のベクターを含む宿主細胞。
- [ 16 ] T細胞、好ましくはヒトT細胞である、[ 15 ]に記載の宿主細胞。
- [ 17 ] NK細胞、好ましくはヒトNK細胞である、[ 15 ]に記載の宿主細胞。

10

20

30

40

50

[ 1 8 ] キメラ抗原受容体(CAR)を発現する宿主細胞を作製する方法であって、[ 1 4 ] に記載のベクターでT細胞を形質導入することを含む方法。

[ 1 9 ] キメラ抗原受容体(CAR)-T細胞を産生する方法であって、[ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれかーに記載のキメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸を含む単離されたポリヌクレオチドを含むT細胞を、CAR-T細胞を産生する条件下で培養すること、及びCAR-T細胞を回収することを含む方法。

[ 2 0 ] キメラ抗原受容体(CAR)を発現する宿主細胞を作製する方法であって、[ 1 4 ] に記載のベクターでNK細胞を形質導入することを含む方法。

[ 2 1 ] キメラ抗原受容体(CAR)-NK細胞を産生する方法であって、[ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれかーに記載のキメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸を含む単離されたポリヌクレオチドを含むNK細胞を、CAR-NK細胞を産生する条件下で培養すること、及びCAR-NK細胞を回収することを含む方法。

[ 2 2 ] キメラ抗原受容体(CAR)を含む細胞を生成する方法であって、[ 1 ] ~ [ 1 2 ] のいずれかーに記載のキメラ抗原受容体(CAR)をコードする核酸を含む単離されたポリヌクレオチドと細胞を接触させることを含み、単離されたポリヌクレオチドはin vitro 転写RNA又は合成RNAである方法。

[ 2 3 ] それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、[ 1 5 ] ~ [ 1 7 ] のいずれかーに記載の宿主細胞を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

[ 2 4 ] がんが、肺がん、胃がん、結腸がん、肝細胞癌、腎細胞癌、膀胱尿路上皮癌、転移性黒色腫、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、頭頸部がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、及び他の固形腫瘍、並びに非ホジキンリンパ腫(NHL)、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、多発性骨髄腫(MM)、急性骨髄性白血病(AML)及び他の液性腫瘍から選択される、[ 2 3 ] に記載の方法。

[ 2 5 ] それを必要とする対象にCARを発現する細胞の有効性を増加させる薬剤を投与することをさらに含む、[ 2 3 ] 又は[ 2 4 ] に記載の方法。

[ 2 6 ] それを必要とする対象にCARを発現する細胞の投与と関連する1つ以上の副作用を改善する薬剤を投与することをさらに含む、[ 2 3 ] 又は[ 2 4 ] に記載の方法。

[ 2 7 ] それを必要とする対象にFOLR1に関連した疾患を処置する薬剤を投与することをさらに含む、[ 2 3 ] 又は[ 2 4 ] に記載の方法。

[ 2 8 ] 配列番号113、114、115、116、119、120、124、125、128、129、130、136、137、138、142、143、144、148、149、150、154、155、156若しくは171~184のいずれか1つに少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を有する重鎖可変領域、又は配列番号117、118、121、122、123、126、127、131、132、133、134、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158若しくは185~198に少なくとも95%同一であるポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域を含む、ヒト化抗FOLR1モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片。

[ 2 9 ] (1)配列番号113のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(2)配列番号113のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(3)配列番号114のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(4)配列番号114のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(5)配列番号115のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(6)配列番号115のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号118のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(7)配列番号116のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号117のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

10

20

30

40

50





(58)配列番号183のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号197のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(59)配列番号183のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号198のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(60)配列番号184のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号195のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(61)配列番号184のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号196のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、

(62)配列番号184のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号197のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域、又は

(63)配列番号184のポリペプチド配列を有する重鎖可変領域及び配列番号198のポリペプチド配列を有する軽鎖可変領域

を含む、[28]に記載のヒト化抗FOLR1モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片。  
[30]FOLR1に結合すること、エフェクター媒介の腫瘍細胞溶解を誘導すること、コンジュゲート薬物の補充を媒介すること、及び/又は殺がん作用を有する別のモノクローナル抗体又は抗原結合性断片と二重特異性抗体を形成することが可能である、[28]又は[29]に記載のヒト化抗FOLR1モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片。

[31][28]～[30]のいずれかーに記載の抗FOLR1モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片をコードする単離された核酸。

[32][31]に記載の単離された核酸を含むベクター。

[33][32]に記載のベクターを含む宿主細胞。

[34][28]～[30]のいずれかーに記載の抗FOLR1モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[35]それを必要とする対象におけるがん細胞表面のFOLR1を標的にする方法であって、[28]～[30]のいずれかーに記載の抗FOLR1モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

[36]それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、[34]に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法。

[37]がんが、肺がん、胃がん、結腸がん、肝細胞癌、腎細胞癌、膀胱尿路上皮癌、転移性黒色腫、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、頭頸部がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、及び他の固形腫瘍、並びに非ホジキンリンパ腫(NHL)、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、多発性骨髄腫(MM)、急性骨髄性白血病(AML)及び他の液性腫瘍から選択される、[36]に記載の方法。

[38][28]～[30]のいずれかーに記載の抗FOLR1モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片を産生する方法であって、モノクローナル抗体又は抗原結合性断片をコードする核酸を含む細胞を、モノクローナル抗体又は抗原結合性断片を産生する条件下で培養すること、及び細胞又は培養物から抗体若しくは抗原結合性断片を回収することを含む方法。

[39][34]に記載の医薬組成物を産生する方法であって、モノクローナル抗体又はその抗原結合性断片を薬学的に許容される担体と組み合わせて医薬組成物を得ることを含む方法。

10

20

30

40

50